

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-254578

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 D 293/12
A 61 K 31/41

識別記号

ABB
ABE

庁内整理番号

7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月12日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全11頁)

⑮ 発明の名称 新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、その製法およびそれを含有する医薬製剤

⑯ 特 願 昭61-94992

⑰ 出 願 昭61(1986)4月25日

優先権主張 ⑱ 1985年4月27日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3515273.7

㉑ 発 明 者 アンドレ ウェルター ベルギー国 ベー—4610 ベイソーヘフセイ、グラン ル
ツ 84

㉒ 出 願 人 アー。ナターマン ウ ドイツ連邦共和国 デー—5000 ケルン 30 ナターマ
ント コンパニー ゲ ナレー 1
ゼルシヤフト ミット
ベシユレンクテルハ
フツング

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
最終頁に続く

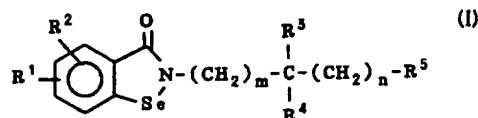
明 細 書

1. 発明の名称

新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、
その製法およびそれを含有する医薬製剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



[式中、

R¹ および R² は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄ のアルキル基、C₁₋₄ のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチレンジオキシ基であり、

R³ は水素原子、直鎖または分岐鎖の C₁₋₄ アルキル基、メルカプト-C₁₋₂ アルキル基、メチルチオ-C₁₋₂ アルキル基またはフェニルメチル基であり、

R⁴ は水素原子またはメチル基であり、

R⁵ は水素原子、メチル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、-COOH 基、-CONH₂ 基、-CN 基または

-COOR⁶ 基であり、R⁶ は直鎖または分岐鎖の C₁₋₄ アルキル基であり、そして

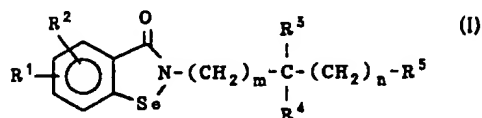
m および n は同一であるか異なっていて 0 または整数 1~8 であり、そして n=6 の場合のアルキレン鎖 -(CH₂)_n- は 1,4-シクロヘキシレン基として存在することもできるものとする)

のベンゾイソセレナゾロニル誘導体。

2. 前記式(I)において、R¹ および R² は同一であるか異なっていて独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチレンジオキシ基であり、R³ は水素原子、直鎖または分岐鎖の C₁₋₄ アルキル基、メルカプト-C₁₋₂ アルキル基、メチルチオ-C₁₋₂ アルキル基またはフェニルメチル基であり、R⁴ は水素原子またはメチル基であり、R⁵ は水素原子、メチル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、

-COOH基、-CONH₂基または-COOR⁶基であり、
R⁶はメチル基、エチル基または第三ブチル基で
あり、そしてmおよびnは同一であるか異なっ
ていて0または整数1~8である前記式(I)の特許請
求の範囲第1項記載の化合物。

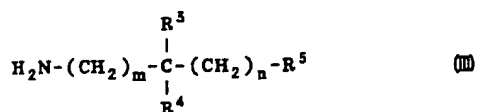
3. 一般式(I)



[式中、

R¹およびR²は同一であるか異なっていて独立し
て水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄のアルキル基、
C₁₋₄のアルコキシ基、トリフルオロメチル基も
しくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチ
レンジオキシ基であり、

R³は水素原子、直鎖または分岐鎖のC₁₋₄アル
キル基、メルカプト-C₁₋₂アルキル基、メチル
チオ-C₁₋₂アルキル基またはフェニルメチル基
であり、



[式中R³、R⁴およびR⁵は式(I)で与えた意味を
もち、その中で反応に関与する可能性のある基は
通常の方法で予じめ保護しておくものとする]
の化合物のアミノ基とを、それ自体公知の方法で
閉環条件下で反応させて前記一般式(I)のベンゾイ
ソセレナゾロニル誘導体を形成することを特徴と
する、前記誘導体の製法。

4. 式(II)のアミノカルボン酸をワン・ポット法
において還流条件下で適当な溶媒中でまずトリメ
チルシリルエステルに変化させ、その化合物を0
℃に冷却後、対応するo-クロロセレン安息香酸
クロリドと必要量のトリメチルアミンを加えて
反応させベンゾイソセレナゾロニルアルカン酸トリ
メチルシリルエステルに縮合し、それから最後に
に、得られた生成物から保護性トリメチルシリル

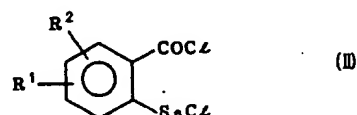
R⁴は水素原子またはメチル基であり、

R⁵は水素原子、メチル基、C₃₋₈シクロアルキ
ル基、-COOH基、-CONH₂基、-CN基または
-COOR⁶基であり、R⁶は直鎖または分岐鎖の

C₁₋₄アルキル基であり、そして

mおよびnは同一であるか異なっていて0または
整数1~8であり、そしてn=6の場合のアルキ
レン鎖-(CH₂)_n-は1,4-シクロヘキシレン基
として存在することでもできるものとする]

のベンゾイソセレナゾロニル誘導体を製造するに
あたり、一般式(III)

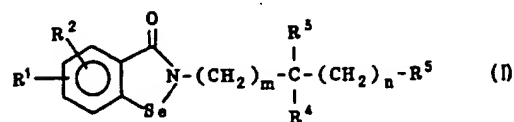


[式中、R¹およびR²は前記一般式(I)で与えた意
味をもつ]

のo-クロロセレン安息香酸クロリドと一般式(III)
以下余白

エステル基を通常の方法で脱離し、式(I)において
R⁵が-COOH基である遊離カルボン酸[これは通
常の加工法によって式(I)の化合物を提供する]を
生成することからなる式(I)(ただしR⁵は-COOH
基である)の化合物を調製する特許請求の範囲第
3項に記載の方法。

5. 一般式(I)



[式中、

R¹およびR²は同一であるか異なっていて独立し
て水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄のアルキル基、
C₁₋₄のアルコキシ基、トリフルオロメチル基も
しくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチ
レンジオキシ基であり、

R³は水素原子、直鎖または分岐鎖のC₁₋₄アル
キル基、メルカプト-C₁₋₂アルキル基、メチルチ
オ-C₁₋₂アルキル基またはフェニルメチル基であ

り、

R^4 は水素原子またはメチル基であり、

R^5 は水素原子、メチル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 $-COOH$ 基、 $-CONH_2$ 基、 $-CN$ 基または $-COOR^6$ 基であり、 R^6 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル基であり、そして

m および n は同一であるか異なっていて0または整数1~8であり、そして $n=6$ の場合のアルキレン鎖 $-(CH_2)_n-$ は1,4-シクロヘキシレン基として存在することでもできるものとする]

のベンゾイソセリナゾロニル誘導体を活性成分として、通常の医薬用の賦形剤および担体との混合物の形で含むことを特徴とする、医薬製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規のベンゾイソセリナゾロニル誘導体、その調製およびこれらの化合物を含有する医薬製剤に関する。

抗動脈硬化症性および炎症抑制能をもつベンゾイソセリナゾロンは例えば DE-OS 30 27 073 (US 特許 4,352,799); DE-OS 30 27 075

$-COOR^6$ 基であり、 R^6 は直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル基であり、そして

m および n は同一であるか異なっていて0または整数1~8であり、そして $n=6$ の場合のアルキレン鎖 $-(CH_2)_n-$ は1,4-シクロヘキシレン基として存在することでもできるものとする]

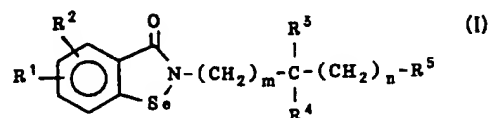
のベンゾイソセリナゾロニル誘導体が価値のある薬理学的特性を示すことを見出した。

好ましい化合物は、式(I)中 R^1 および R^2 が同一であるか相異なっていて独立に水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基であるかあるいは一緒になってメチレンジオキシ基を意味し、 R^3 が水素原子、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル基、メルカプト- C_{1-2} アルキル基、メチルチオ- C_{1-2} アルキル基もしくはフェニルメチル基であり、 R^4 が水素原子またはメチル基であり、 R^5 が $-COOH$ 基であり、そして m および n が0である式(I)のベンゾイソセリナゾロニル誘導体である。

(US 特許 4,418,069); DE-OS 32 26 284;

DE-OS 32 26 286 に繰返し記述されている。

本発明者は、一般式(I)



[式中、

R^1 および R^2 は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} のアルキル基、 C_{1-4} のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチレンジオキシ基であり、

R^3 は水素原子、直鎖または分岐鎖の C_{1-4} アルキル基、メルカプト- C_{1-2} アルキル基、メチルチオ- C_{1-2} アルキル基またはフェニルメチル基であり、

R^4 は水素原子またはメチル基であり、

R^5 は水素原子、メチル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 $-COOH$ 基、 $-CONH_2$ 基、 $-CN$ 基または

特に好ましい化合物は、式中 R^3 および R^4 が共にメチル基であり、 R^5 が水素原子またはメチル基であり、そして m および n が0である化合物である。

異なる置換基 R^3 および R^4 に基づいて対応する炭素原子にキラルをもつことができる式(I)の化合物は、使用する出発物質の性質により、ラセミ化合物としてあるいはD-またはL-鏡像体の形で存在し得る。ラセミ化合物を分離することが望ましい場合には、ジアステレオマー塩の形成を介する適切な光学活性塩基を使用することにより、あるいは光学活性カラム材料上におけるクロマトグラフィーによってそれ自体公知の方法に従って都合よく実施する。

本発明の化合物を例示すれば次のようなものである。

- 1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)
- オン-2-イル酢酸、
- 1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)
- オン-2-イル酢酸メチルエステル、

L-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸アミド、

L-2-(6-クロロ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6-メチル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(7-ニトロ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

3(2H)-オン-2-イル)-4-メチルチオ酪酸、

DL-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-フェニルプロピオン酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸、

DL-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-4-メチル吉草酸、

5-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-吉草酸、

6-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-カプロン酸、

8-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-オクタン酸、

10-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-デカン酸、

L-2-(7-メトキシ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

L-2-(6,7-メチレンジオキシ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-2-プロピオン酸、

2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸、

2-(7-メトキシ-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸、

3-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸、

4-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチルチオプロピオン酸、

L-2-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-

12-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-ドデカン酸、

14-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-テトラデカン酸、

16-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-ヘキサデカン酸、

18-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-オクタデカン酸、

トランス-4-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イルメチル)-シクロヘキサニカルボン酸、

1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン-2-イル-アセトニトリル、

2-シクロプロピルメチル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘキシルメチル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-ヒ-ブチル-7-メチル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘキシルメチル-6-フルオロ-1,

2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン、
 2-シクロヘキシルメチル-7-メトキシ-1、
 2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン、
 2-シクロヘプチルメチル-1、2-ベンゾイ
 ソセレンゾール-3(2H)-オン、
 2-*t*-ブチル-6-クロロ-1、2-ベンゾ
 イソセレンゾール-3(2H)-オン、
 5-クロロ-2-オクチル-1、2-ベンゾイ
 ソセレンゾール-3(2H)-オン、
 2-*t*-ブチル-5-ニトロ-1、2-ベンゾ
 イソセレンゾール-3(2H)-オン、
 2-シクロヘプチルメチル-6、7-メチレン
 ジオキシ-1、2-ベンゾイソセレンゾール-3
 (2H)-オン、
 2-ペンチル-1、2-ベンゾイソセレンゾー
 ル-3(2H)-オン、
 2-ヘキシル-1、2-ベンゾイソセレンゾー
 ル-3(2H)-オン、
 2-オクチル-1、2-ベンゾイソセレンゾー
 ル-3(2H)-オン、

腫を選んだ。そのわけは、リポキシゲナーゼ
 (lipoxygenase) と共にシクロオキシゲナーゼ
 (cyclooxygenase) を抑制する物質例えばフェニ
 ドン(phenidone)ならびに免疫調整性化合物例
 えばレバミゾール(levamisole)がカラジニン
 (carragenine)・テスト[エス・レイク(S.Leyk)、
 イー・エツェンバーグ(E.Etschenberg)、ユー・
 ハディング(U.Hadding)、ジェイ・ウィンケルマ
 ン(J.Winkelmann)、Agent and Actions 13,
 437-438(1983)]におけると同じくCVF-
 浮腫-テストにおいて有意の抑制効果を示すこと
 が知られているからである。CVF-浮腫は、急性
 および慢性の炎症の過程に重要な役割をもつ補体
 系(complement system)の活性化に由来しそこ
 でそれは免疫複合体(immuno complexes)の活
 動に影響を与える。特に驚かされるのは参照物質
 エプセレン(Ebselen)、INN(1-フェニル-1、
 2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)オン)
 と比べて本発明の化合物の活性がすぐれている程
 度である。

2-デシル-1、2-ベンゾイソセレンゾール
 -3(2H)-オン、
 2-ドデシル-1、2-ベンゾイソセレンゾー
 ル-3(2H)-オン、
 2-ヘキサデシル-1、2-ベンゾイソセレン
 ザール-3(2H)-オン、
 2-オクタデシル-1、2-ベンゾイソセレン
 ザール-3(2H)-オン、
 2-*t*-ブチル-1、2-ベンゾイソセレンゾ
 ール-3(2H)-オン、
 2-イソプロピル-1、2-ベンゾイソセレン
 ザール-3(2H)-オン、
 2-*t*-ブチル-7-ニトロ-1、2-ベンゾ
 イソセレンゾール-3(2H)-オン、および
 2-イソプロピル-7-トリフルオロメチル-
 1、2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-
 オン。

式(I)の本発明の化合物は価値ある薬理学的特徴
 をもつ。炎症抑制効果を立証するためにコブラ蛇
 毒因子(CVF:Cobra-Venom-Factor)による浮

CVF-浮腫におけるED₅₀(mg/kg P.O.)の値

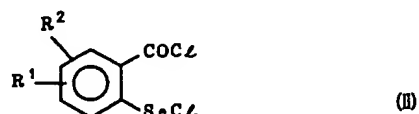
物質	ED ₅₀ (mg/kg P.O.)
エプセレン(参照用物質)	56.2
DL-2-(1,2-ベンゾイソセ レンゾール-3(2H)-オン- 2-イル)-3-メチル酪酸	5.0
2-イソプロピル-1,2-ベン ゾイソセレンゾール-3(2H) -オン	10.3
2- <i>t</i> -ブチル-1,2-ベンゾ イソセレンゾール-3(2H)- オン	17.7

式(I)の本発明の化合物は数多くの疾患の処置、
 例えば伝染病の予防および治療に、免疫系の刺激
 に、もしくはセレン欠乏疾患[W.クラウス(Kraus)
 およびP.エーム(Oehm)、Das Deutsche
 Gesundheitswesen, 1979, 34(37),
 1713-1718および1979, 34(37),
 1769-1773に定義されている]において使
 用することができる。

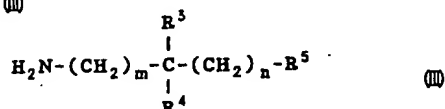
しかしながら、式(I)のベンゾイソセレンゾロニ
 ル誘導体はとりわけ抗動脈硬化症および炎症抑制

能を特徴とするものである。特にそれら化合物はリウマチ性疾患例えば関節症 (arthrosis) または慢性多発性関節症の療法に、肝臓療法に、乾せんのような皮膚病の治療の目的に適合している。これらの新規化合物は毒性をもたず、しかも公知の炎症抑制剤とは異なり、いかなる潰瘍形成もしくは胃腸に刺激を与えないので、非常に良好な適合を特徴とするものである。

本発明の化合物は、それ自体公知の方法に従って調製される。一般式(III)



[式中、 R^1 および R^2 は式(I)に与えた意味をもつ] の α -クロロセレン安息香酸クロリドを閉環条件下で式(IV)



とりわけ好ましい方法は、式(I)において R^5 がカルボキシル基を表わす化合物の製法であって、ワン・ポット法において対応する式(IV)のアミノカルボン酸を適当な溶媒中で還流条件下でトリメチルシリルエステルに変え、これを 0°C まで冷却してから対応する α -クロロセレン安息香酸クロリドと必要量のトリエチルアミンとを添加してから縮合させてベンゾイソセレンアゾニアルカン酸トリメチルシリルエステルを形成し、ついで生成化合物中に保護基として存在するトリメチルシリル基を通常の方法で最終的に脱離して、 $\text{R}^5=\text{COOH}$ (例えば遊離のカルボキシル基)である対応する式(I)の遊離のカルボン酸を生成する方法である。

対応する α -クロロセレン安息香酸クロリドは A. ルウエト (Ruwet) および M. レンソン (Renson)、ベルギー化学協会会報 (Bull. Soc. Chim. Belg.) 1966、76、157-163 および W. R. ゲイスウエイト (Gaythwaite)、J. ケニヨン (Kenyon) および H. フィリップス (Phillips)、化学協会ジャーナル (J. Chem. Soc.) (1928)、

[式中 R^3 、 R^4 および R^5 は式(I)で与えた意味をもつ]

の化合物のアミノ基と反応させて式(I)のベンゾイソセレンアゾニル誘導体を形成する。式(IV)の化合物中の反応性基 (例えば遊離カルボキシル基) は通常の方法で予じめ保護しておく。

以下余白

2280 に述べられる方法に従って調製する。

式(IV)の出発化合物としては例えば次の化合物を使用し得る。

2-クロロセレン-4-クロロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-フルオロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-プロモベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-メチルベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-メトキシベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-5-クロロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-5-ニトロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレン-3-メトキシベンゾイルク

ロリド、

2-クロロセレン-3-ニトロベンゾイルクロリド、および

2-クロロセレン-3, 4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド。

式Ⅳの出発化合物は公知化合物であり、例えばアミノ酢酸、アミノ酢酸メチルエステル、L-2-アミノプロピオン酸、D-2-アミノプロピオン酸、DL-2-アミノプロピオン酸エチルエステル、DL-2-アミノプロピオン酸エチルエステル、DL-2-アミノプロピオン酸 β -ブチルエステル、L-2-アミノプロピオン酸アミド、2-アミノ-イソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、3-アミノプロピオン酸メチルエステル、4-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸エチルエステル、DL-2-アミノ酪酸エチルエステル、L-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸、L-2-アミノ-2-メチルチオプロピオン酸、L-2-アミノ-4-メチルチオ酪酸、DL-2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸、L-2-アミノ-3-メチル酪酸、L

-2-アミノ-4-メチル吉草酸、5-アミノ吉草酸、6-アミノカプロン酸、8-アミノオクタノ酸、10-アミノデカン酸、12-アミノドデカン酸、14-アミノテトラデカン酸、16-アミノヘキサデカン酸、18-アミノオクタデカン酸、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸、アミノアセトニトリル、アミノメチルシクロプロパン、アミノメチルシクロヘキサン、アミノメチルシクロオクタン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、オクチルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、オクタデシルアミン、イソプロピルアミン、 β -ブチルアミンである。

本発明はまた式Ⅰの化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤とは、薬理的活性をもつ化合物を単独でまたは通常医薬として受け入れられる担体と共に含有する、経腸的例えば経口または経直腸あるいは非経口の投与用の製剤である。好都合なのは、活性成分の医薬製剤が望ましい投与に適した単独の用量、例えば錠剤、糖衣

錠、カプセル、座薬、顆粒、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形状で存在するものである。服用量は通常一日当り100mg〜1000mg好ましくは300mg〜3000mgであり、投薬は一回の投薬でまたは用量を分割して数回にわけて行われる。本発明の化合物の調製を以下の実施例によって更に詳細に説明する。例中に示される融点はBüchi 510式融点測定装置によって測定し、補正は行っていない。

例1

3-(1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)プロピオン酸

クロロホルム200mlとアセトニトリル(無水)40mlとの中の3-アミノプロピオン酸8.9g(0.1モル)の溶液に、クロロトリメチルラン10.86g(0.1モル)を加える。混合物を3時間還流してから0℃まで冷す。o-クロロセレン安息香酸クロリド22.7g(0.09モル)を加えてから、攪拌下にトリエチルアミン30.3g(0.3モル)を滴加する。混合物の攪拌を2時間

続けてから最後にクエン酸の5%水溶液200mlと炭酸水素ナトリウムの10%水溶液200mlとで洗浄する。水相を希塩酸で酸性化してから沈殿を吸引によって除去し、メタノールから再結晶させる。

収量：10.3g(理論値の38%)、

融点：188-190℃。

例2

4-(1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド22.7gと4-アミノ酪酸10.31gとから例1と同様の手順によって得られる。

収量：9.97g(理論値の35%)、

融点：142-145℃。

例3

6-(1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン-2-イル)-カプロン酸

o-クロロセレン安息香酸クロリド22.7gと6-アミノカプロン酸13.1gとから例1と同様

の手順によって得られる。

収量：13.24g(理論値の42.3%)、

融点：100-103℃。

例4

1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-
オン-2-イル-酢酸

o-クロロセリノ安息香酸クロリド11.35g
とアミノ酢酸3.75gとから例1と同様の手順に
よって得られる。

収量：4.76g(理論値の39.5%)、

融点：197-200℃。

例5

トランス-4-(1,2-ベンゾイソセリナゾー
ル-3(2H)-オン-2-イル-メチル)-シ
クロヘキサン-カルボン酸

水100ml中のトランス-4-(アミノメチル)
シクロヘキサン-カルボン酸10g(0.0636モ
ル)と水酸化ナトリウム8g(0.2モル)との溶
液に、o-クロロセリノ安息香酸クロリド16.2
g(0.0636モル)を氷で冷却しながら添加す

収量：8.18g(理論の46.3%)、

融点：104-105℃。

例8

DL-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-
3(2H)-オン-2-イル)フェニル-3-プ
ロピオン酸

o-クロロセリノ安息香酸クロリド11.35g
とDL-フェニルアラニン8.26gとから例1と
同様の手順で得られる。

収量：4.47g(理論の31.9%)、

融点：165℃。

例9

(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-
オン-2-イル)-酢酸ニトリル

o-クロロセリノ安息香酸クロリド11.35g
と8-アミノアセトニトリル2.79gとから例1
と同様の手順で得られる。

収量：3.6g(理論の3.4%)、

融点：164-167℃。

以下余白

る。混合物を室温で更に一晩中攪拌する。希塩酸
でpH2まで酸性化してから、沈殿を吸引除去し、
次いでシリカゲルカラム(溶離剤は9:1比のジ
クロロメタン/メタノール)上で精製する。

収量：6.2g(理論の28.8%)、

融点：199-201℃。

例6

8-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-
オン-2-イル)-オクタン酸

o-クロロセリノ安息香酸クロリド11.35g
とアミノオクタン酸7.96gとから例1の手順と
同様に作られる。

収量：6g(理論の40%)、

融点：132-135℃。

例7

12-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-
オン-2-イル)-ドデカン酸

o-クロロセリノ安息香酸クロリド11.35g
とアミノドデカン酸10.76gとから例1と同様
の手順で得られる。

例10

L-2-(1,2-ベンゾイソセリナゾール-
3(2H)-オン-2-イル)-プロピオン酸

o-クロロセリノ安息香酸クロリド11.35g
とアミノプロピオン酸4.45gとから例1と同様
の手順で得られる。

収量：1.68g(理論の14%)、

融点：211-215℃。

例11

4-(7-メチル-(1,2-ベンゾイソセリナ
ゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸

2-クロロセリノ-3-メチル安息香酸クロリ
ド2.69gと4-アミノ酪酸1.03gとから例1
と同様の手順で得られる。

収量：0.98g(理論の44.7%)、

融点：168-170℃。

例12

トランス-4-(1,2-ベンゾイソセリナゾー
ル-3(2H)-オン-2-イル-メチル)シク
ロヘキサン-カルボン酸メチルエステル

5℃において水150ml中のトランス-4-アミノ-メチル-シクロヘキサン-カルボン酸メチルエステル-塩酸塩4.09g(0.02モル)と炭酸水素ナトリウム4.96g(0.06モル)との溶液にジイソプロピルエーテル100ml中のo-クロロセレン安息香酸クロリド5g(0.02モル)の溶液を40分間以内に滴加する。生成した沈澱を吸引除去し、少量のジエチルエーテルで洗い、次いで水で洗浄する。不溶性残渣はエタノール/エーテルから再結晶する。

収量: 2.6g(理論の37.2%)、

融点: 138℃。

例13

1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル-酢酸エチルエステル

o-クロロセレン安息香酸クロリド3.06gとアミノ酢酸エチルエステル塩酸塩1.68gとから例12と同様の手順で得られる。

収量: 1.48g(理論の43.2%)、

融点: 123-124℃。

クロリド5.1gとL-バリン2.5gとから得られる。

収量: 4.6g(理論の77.2%)、

融点: 165℃。

例17

D-2-(1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド5.1gとD-バリン2.5gとから得られる。

収量4.8g(理論の80.5%)、

融点: 164-166℃。

例18

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル吉草酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド4.54gと2-アミノ-3-メチル-吉草酸2.62gとから得られる。

収量: 2.6g(理論の42%)、

例14

2-(1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)2-メチルプロピオン酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド4.54gと2-アミノ-2-メチルプロピオン酸2.06gとから得られる。

収量: 4g(理論の70%)、

融点: 215℃。

例15

DL-2-(1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド5.1gとD, L-バリン2.5gとから得られる。

収量: 4.8g(理論の80%)、

融点: 177-179℃。

例16

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸

融点: 158-160℃。

例19

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン-2-イル)-4-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド10gとL-メチオニン6.5gとから得られる。

収量: 1g(理論の13%)、

融点: 171-172℃。

例20

2-シクロヘキシルメチル-1, 2-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン

アミノメチルシクロヘキサン2.2g(0.02モル)とトリエチルアミン3.93g(0.04モル)とをジクロロメタン30ml中に溶解し、ついで氷で冷却しながら攪拌下で、窒素雰囲気中でジクロロメタン70ml中のo-クロロセレン安息香酸クロリド4.93g(0.02モル)の溶液に滴加する。溶液をさらに室温で一晩中攪拌してから濃縮する。残渣に水を加え、希塩酸でpH2にする。不溶性固

形分は吸引除去してからエタノール/水から二度再結晶する。

収量：2.55g (理論の44.7%)、

融点：155-156℃。

例21

2-*t*-ブチル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

5℃において1.1NのNaOH 36.2ml中の*t*-ブチルアミン1.46g (0.02モル)の溶液にジイソプロピルエーテル38ml中の*o*-クロロセレン安息香酸クロリド5.08g (0.02モル)を1時間以内に滴加する。生成した沈澱を吸引除去し、少量のジエチルエーテルと水とを用いて洗浄する。不溶性の残渣をテトラヒドロフランから再結晶する。

収量：2.2g (理論の44%)、

融点：153-154℃。

例22

2-ヘキシル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

融点：65℃。

例25

2-ドデシル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド2.54gとドデシルアミン1.85gとから得られる。

収量：1.63g (理論の44.4%)、

融点：77-79℃。

例26

6-クロロ-2-*t*-ブチル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド5.79gと*t*-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量2.1g (理論の36.2%)、

融点：245-247℃。

例27

5-クロロ-2-オクチル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例20と同様の手順によって2-クロロセレン安息香酸クロリド10gとヘキシルアミン13gとから得られる。

収量：5.78g (理論の51.6%)、

融点：90-94℃。

例23

2-イソプロピル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順によって2-クロロセレン安息香酸クロリド12.7gとイソプロピルアミン2.95gとから得られる。

収量5.5g (理論の45.8%)、

融点：105-106℃。

例24

2-オクチル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン安息香酸クロリド2.54gとオクチルアミン1.29gとから得られる。

収量：1.46g (理論の46.9%)、

例21と同様の手順で5-クロロ-2-クロロセレン安息香酸クロリド5.79gとオクチルアミン2.585gとから得られる。

収量：2.85g (理論の41.3%)、

融点：224-226℃。

例28

2-*t*-ブチル-5-ニトロ-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン-5-ニトロ安息香酸クロリド6.0gと*t*-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量：2.46g (理論の44%)、

融点：210-212℃。

例29

2-*t*-ブチル-7-メチル-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン-3-メチル安息香酸クロリド5.79gと*t*-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量：2.58g (理論の44.6%)、

融点：202-205℃。

例30

2-ヒ-ブチル-7-ニトロ-1,2-ベンゾイソセレンゾール-3(2H)-オン

例21と同様の手順で2-クロロセレン-3-
ニトロ安息香酸クロリド6.0gとヒ-ブチルアミ
ン1.46gとから得られる。

収量：2.8g(理論の50.2%)、

融点：150℃。

特許出願人

アー： ナターマン ウント コンパニー

ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル

ハフツング

特許出願代理人

弁理士 青 木 朋

弁理士 西 館 和 之

弁理士 森 田 憲 一

弁理士 山 口 昭 之

弁理士 西 山 雅 也

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

A 61 K 31/41

識別記号

 ABG
 ABX
 ACS
 ADA

庁内整理番号

 C 07 D 517/04
 // C 07 D 317/50
 (C 07 D 517/04
 293:00
 317:00)

7822-4C

7822-4C

7330-4C

7822-4C

優先権主張 ②1985年4月27日③西ドイツ(DE)④P3515274.5

⑦発明者	クリスチャン ランバート	ベルギー国 ベー-4540 バイス、プラスレン アストリ 8
⑦発明者	ノルベル デロイ	ドイツ連邦共和国 デー-5020 フレヘン-バツヘム、ア ン デル ホルスヘツケ 11
⑦発明者	アンドレア ヒュッタ ー	ドイツ連邦共和国 デー-5000 ケルン 41 ブラウバイ ラー 133
⑦発明者	オイゲン、エツシエン ベルク	ドイツ連邦共和国 デー-5000 ケルン 41 ヒルゼベク 10